

Nové biomarkery a akutní poškození ledvin: nastal čas pro jejich klinické využití?

Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccini P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444–451.

Monitorace sérové koncentrace kreatininu zůstává společně se sledováním hodinové diurézy tradičním ukazatelem funkce ledvin u kriticky nemocných a současně hlavním kritériem pro diagnózu akutního poškození ledvin (AKI). Hodnota sérového kreatininu je však ovlivněna řadou non-renálních faktorů, například věkem, pohlavím, svalovou hmotou a svalovým metabolismem, stavem hydratace, příjmem bílkovin či medikací. Dalším podstatným problémem je skutečnost, že sérová koncentrace kreatininu odráží stav renálních funkcí až po dosažení ustáleného stavu, tedy s dvou- až třídním zpožděním. Toto zpoždění brání časně detekci AKI. Jednou z priorit současného výzkumu v akutní nefrologii je proto vývoj nových biomarkerů časně poškození ledvin. Nedávno bylo identifikováno několik proteinů, např. cystatin C, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), N-acetyl- β -D-glukosaminidáza (NAG), KIM-1 (kidney injury molekule 1), interleukin 18 (IL-18), FABP (fatty acid binding protein), do nichž jsou vkládány naděje, že by se mohly stát rutinně používanými citlivými ukazateli funkčního nebo strukturálního poškození ledvin (Sonni et al., 2009). K nejslibnějším biomarkerům akutního poškození ledvin patří NGAL, na který je soustředěna největší výzkumná (dosud 21 klinických studií) i komerční pozornost. V literatuře dosud chyběla studie, která by přínos měření plazmatických koncentrací NGAL hodnotila u heterogenní (neselektované) populace kriticky nemocných. Tuto mezeru se snažila zacelit studie italských autorů, kteří prospektivně sledovali plazmatické koncentrace NGAL u 307 konsekutivních dospělých kriticky nemocných, přijatých na multidisciplinární jednotku intenzivní péče (JIP). Primárním cílem bylo vyhodnotit diagnostickou přesnost NGAL k časně detekci AKI a k predikci potřeby náhrady funkce ledvin. Krevní vzorky ke stanovení NGAL (komerčním kitem Triage® NGAL Test Biotite Inc, San Diego, CA) byly odebírány denně po dobu čtyř dnů ode dne přijetí na JIP. Populace pacientů byla sledována po dobu sedmi měsíců. Akutní poškození ledvin bylo definováno dle kritérií RIFLE, které bylo klasifikováno denně. Ze sledované populace mělo 44 % pacientů diagnostikováno AKI během pobytu na JIP. Z těchto nemocných polovina splňovala kritéria pro diagnózu sepse a 68 % mělo AKI již v době prvního stanovení NGAL. Plazmatické koncentrace NGAL byly signifikantně vyšší ve srovnání se zdravými kontrolními jedinci u všech kriticky nemocných, bez ohledu na přítomnost nebo absenci AKI (medián 117 ng/ml vs. 61,2 ng/ml). NGAL byl shledán dobrým diagnostickým ukazatelem pro rozvoj AKI během následujících 48 hodin (plocha pod ROC křivkou [AuROC] 0,78; 95% IS 0,65–0,90; prahová hodnota 150 ng/ml měla senzitivitu 73 % a specifitu 81 %) a pro predikci potřeby náhrady funkce ledvin (AuROC 0,82; 95% IS 0,70–0,95). Koncentrace NGAL korelovaly se závažností akutního poškození ledvin a kritického stavu. Dle autorů umožňuje stanovení plazmatického NGAL diagnostikovat AKI o 48 hodin dříve, než dovolují současná diagnostická kritéria pro akutní poškození ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zavedení nových preventivních a terapeutických postupů v léčbě AKI je podmíněno jeho časnou diagnostikou. Proto nefrologové a intenzivisté usilovně hledají nové biomarkery signalizující renální trauma dříve, než dojde ke snížení glomerulární filtrace s následným vzestupem sérové koncentrace kreatininu. NGAL je 25 kDa protein kovalentně vázaný na gelatinázu lidských neutrofilů. V nízké koncentraci se nachází v řadě lidských tkání, ale v ledvině je po akutním poškození velmi časně jedním z nejvíce exprimovaných proteinů (Devarajan, 2008). Ačkoli výsledky komentované studie konvenují s výsledky nedávné metaanalýzy (Haase et al., 2009), je nutné diagnostický a prognostický přínos nových biomarkerů AKI u kriticky nemocných zasadit do kontextu klinické praxe.

1. V mnoha studiích, komentovanou studii nevyjímaje, bylo u řady pacientů diagnostikováno AKI již v době přijetí na JIP (60–70 %), a sebestopší biomarker nemůže tudíž sloužit jako skutečný varovný signál nastupujícího poškození ledvin.
2. Přesto, že NGAL koreluje s tíží AKI a je prediktorem jeho progresu, neumožňuje znalost jeho hodnot zásadním způsobem změnit současnou léčebnou strategii, která by zvrátila nepříznivý vývoj AKI. Neexistuje specifická farmakologická léčba AKI a vyvarování se nefrotoxickým inzultům musí být rutinním postupem u každého kriticky nemocného i bez znalosti hodnot NGAL.
3. Skutečnost, že všichni pacienti v komentované studii (s i bez AKI) měli významně vyšší koncentrace NGAL, připouští možnost, že nejde o specifický marker poškození ledvin, ale o obecný ukazatel zánětlivé odpovědi (infekční či neinfekční). Vysoké hodnoty jsou totiž rovněž zjišťovány u pacientů v sepsi (50% zastoupení v komentované studii) a u některých nemocných s nádorovým onemocněním (Bagshaw et al., 2010; Moniaux et al., 2008; Xu et al., 2000).
4. V literatuře existuje značná variabilita koncentrací NGAL a chybí definice pro hraniční hodnoty u jednotlivých typů AKI, které by měly silnou negativní prediktivní hodnotu. Intenzivní snaha nalézt „renální troponin“, tj. marker, který analogicky k přínosu stanovení troponinu u akutních koronárních syndromů umožní časnou detekci a kauzální léčbu, tak u AKI naráží na řadu překážek. Je velmi pravděpodobné, že žádný z dosud testovaných biomarkerů nenaplní všechna kritéria na ně kladená, tj. časně detekovat AKI, umožnit rozlišení pre-renálních stavů od strukturálního poškození ledvin (či dokonce identifikovat poškozenou část nefronu), být renálně specifický i za přítomnosti dalšího (více) orgánového poškození a mít schopnost předpovědět vývoj onemocnění (potřeba náhrady funkce ledvin, zotavení z AKI apod.). Lze se domnívat, že pouze soubor vhodných ukazatelů může v budoucnu naplnit tato náročná kritéria. Jejich využití je v současné době bezpochyby přínosem pro klinický i experimentální výzkum, k prosazení do rutinní praxe však stávající úroveň poznání zatím nedává klinickým pracovníkům dostatečně silný mandát.

Literatura

- Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452–461.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3737–3743.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and

prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012–1024.

Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2008;98:1540–1547.

Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28:165–174.

Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:298–307.